

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

107

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre BUSY

Né le 1^{er} décembre 1908, à Sétif (Algérie)

Contribution à l'Étude expérimentale
du
Déterminisme de la multiplication
cellulaire

PROLIFÉRATIONS ET NÉOFORMATION OSSEUSE
PRODUITES DANS L'OREILLE DU LAPIN PAR L'ACTION LOCALE
ET RÉPÉTÉE D'OXYGÈNE GAZEUX

Travail du Laboratoire d'Hygiène

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

708

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre BUSY

Né le 1^{er} décembre 1908, à Sétif (Algérie)

Contribution à l'Étude expérimentale
du
Déterminisme de la multiplication
cellulaire

PROLIFÉRATIONS ET NÉOFORMATION OSSEUSE
PRODUITES DANS L'OREILLE DU LAPIN PAR L'ACTION LOCALE
ET RÉPÉTÉE D'OXYGÈNE GAZEUX

Travail du Laboratoire d'Hygiène

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

DOYEN.. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
N. Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
PROUST Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans
chaire

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les muti-
lés de guerre et les infirmes adultes.

FREY

Stomatologie.

CHAILLEY-BERT, agrégé....

Éducation physique.

LEDoux-LEBARD

Radiologie clinique.

WEIL-HALLÉ.....

Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE (*in memoriam*)

A MON PÈRE

LE DOCTEUR EDOUARD BUSY

Médecin, Lieutenant-Colonel de Réserve

A MA MÈRE

A MES COUSINS

LES DOCTEURS JACQUES ET ROBERT BUSY

Assistants d'Electro-Radiologie des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a offert spontanément son
Laboratoire avec la plus grande libé-
ralité et nous a fait l'insigne honneur
de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MACAIGNE

Médecin des Hôpitaux. Professeur à la Faculté de Médecine

*Auprès de qui, nous avons préparé
le certificat de Bactériologie du Diplôme
d'Hygiène et qui a eu l'amabilité de
s'intéresser à notre sujet.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAVARRE

Chef des Travaux Pratiques à l'Institut d'Hygiène

*En reconnaissance de ses excellents
conseils et de nos longues causeries.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NEVEU

Chef du Laboratoire des Epidémies à la Préfecture de Police

*Qui nous a, si aimablement, offert
l'hospitalité à son Laboratoire des
Epidémies.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS CLERC et CAMBESSÉDÈS

Assistants à l'Institut d'Hygiène

*Que nous remercions de leur bien-
veillance.*

A MON AMI NOEL LANTZ

Préparateur au Laboratoire d'Hygiène

*En témoignage de ma vive affection
et de notre travail en commun*

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. LES :

DOCTEUR CADENAT, Lariboisière.
DOCTEUR CATHALA, Saint-Louis.
PROFESSEUR CLAUDE, Sainte-Anne.
PROFESSEUR GUILLAIN, Salpêtrière.
DOCTEUR HALBRON, Hôtel-Dieu.
PROFESSEUR HARTMANN,
PROFESSEUR LEGUEU, Necker.
PROFESSEUR LEMAITRE, Lariboisière.
DOCTEUR LOUSTE, Saint-Louis.
PROFESSEUR NOBÉCOURT, Enfants-Malades.
DOCTEUR RICHE,
DOCTEUR ROUILLARD, Tenon.
DOCTEUR ROUX-BERGER, Tenon.
PROFESSEUR SERGENT, Charité.
PROFESSEUR TERRIEN, Hôtel-Dieu.

Que nous remercions de leur enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

En hommage de notre profonde gratitude pour la bonté qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARDOUIN

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

En reconnaissance de l'intérêt qu'il a porté à ces modestes recherches.

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Au cours d'un stage à l'hospice Debrousse, où je faisais un remplacement, j'ai eu la bonne fortune d'avoir comme chef de service, M. le Professeur Tanon. Intéressé par la lecture d'une hypothèse récemment émise par mon père, le D^r E. Busy, au sujet de l'action de l'oxygène libre sur les processus de prolifération cellulaire, mon nouveau Maître me proposa, afin de la contrôler, d'entreprendre des recherches expérimentales dans son Laboratoire de la Faculté de Médecine.

J'acceptai avec enthousiasme et c'est ainsi que j'ai été conduit à commencer des expériences sur l'action locale, répétée de l'oxygène gazeux injecté dans des tissus animaux.

Je tiens à reconnaître ici, que, sans son aide bienveillante et sa sollicitude affectueuse pour le contrôle de ces recherches, je n'aurais jamais pu vérifier l'idée directrice de cette conception qui me hantait depuis plusieurs années.

M. le Professeur Tanon m'a, non seulement installé en permanence dans son Laboratoire d'Hygiène, me fournissant tout ce dont j'avais besoin matérielle-

ment ; mais encore il m'a guidé de ses excellents conseils pour l'organisation de ces expériences, car je n'en avais jamais faites. C'est encore lui qui m'a aidé dans l'interprétation des résultats obtenus.

Qu'il veuille bien ici, avant tout autre, au nom de mon père et au mien, recevoir l'expression de notre gratitude profonde et respectueuse, pour la part très grande qui lui revient dans l'élaboration de ce travail.

Je tiens à remercier également ses collaborateurs, MM. les Docteurs Navarre, Neveu, Clerc et Cambes-sédès, qui ne m'ont ménagé ni leurs encouragements, ni leurs conseils techniques.

J'ai trouvé auprès de M. Noël Lantz, préparateur au Laboratoire, l'appui le plus amical pour faciliter ma tâche, et je suis heureux de l'assurer en cette occasion de ma bien vive et affectueuse amitié.

Contribution à l'Étude expérimentale du Déterminisme de la multiplication cellulaire

INTRODUCTION

« Dans une graine qui germe, dans un végétal qui s'accroît, dans un animal qui grandit, dans une cellule de levure qui se développe, nous trouvons trois faits concomitants : respiration active donnant de la chaleur, destruction d'une certaine quantité de matières organiques, formation de tissus nouveaux.

La science ne nous dit encore rien de bien précis sur les relations qui unissent ces trois phénomènes, mais l'expérience nous apprend qu'ils marchent toujours de pair, et qu'ils constituent, par suite, la base de tout phénomène de nutrition. Ils subissent, il est vrai, d'une espèce à l'autre, des changements de mode, mais qui n'en altèrent pas le caractère essentiel. »

En se fondant sur ces principes, énoncés par Duclaux, le Dr E. Busy, mon père, dans une publication récente, s'est demandé si l'oxygène libre ne serait pas le *primum movens* de toute multiplication cellulaire et de toute exagération de cette multiplica-

tion ; et par des considérations biologiques relevant de l'observation, plus que de l'expérimentation, il formule l'hypothèse que l'oxygène, en concentration exagérée, agissant d'une façon continue sur une cellule, ou un groupe de cellules, serait capable de donner naissance à des néoformations localisées susceptibles d'acquérir une prolifération indéfinie avec des propriétés nouvelles d'absorption et de nutrition capables d'aboutir à la cancérisation cellulaire proprement dite.

Il est très curieux de constater que les conclusions d'Otto Warburg, au sujet du cancer, sont exactement inverses de celles-ci : selon lui, c'est le manque d'oxygène qui provoque le cancer ! Je ne peux croire qu'une multiplication cellulaire puisse se faire et se répéter d'une façon continue dans un milieu privé d'oxygène.

Dans le but d'établir le bien-fondé de la conception du Dr E. Busy sur le cancer, j'ai fait des recherches sur l'action de l'oxygène pur injecté le plus fréquemment possible dans l'oreille du lapin.

MATÉRIEL ET DIFFICULTÉS EXPÉRIMENTALES

Mon matériel d'expérimentation est très simple : un lapin, de n'importe quelle couleur, âgé de trois mois environ ; de l'oxylithe (car je tenais à ce que l'oxygène fût le plus pur possible) que je faisais décomposer dans un cristalliseur plein d'eau, sous un tube de verre de 1 mètre de haut sur 1 centimètre $1/2$ de diamètre, bouché à l'une de ses extrémités par une membrane de caoutchouc, rempli d'eau également ; une seringue de 2 cmc. et une aiguille fine.

Il fallait que le tube de verre fut suffisamment haut pour permettre le lavage de l'oxygène au fur et à mesure qu'il se dégagait de l'oxylithe ; une membrane de caoutchouc en feuille anglaise, assez fine, qui pût se rétracter sur l'orifice produit par l'aiguille ; il fallait donc qu'elle ne fut pas tendue et de bonne qualité afin qu'il y ait le moins de fuites possible ; une aiguille de $5/10$ de mm. de diamètre pour la même raison et aussi pour qu'elle ne traversât pas le cartilage de l'oreille que je ne voulais pas atteindre, en nickel pur, pour m'en servir longtemps sans qu'elle s'oxyde. Enfin, la seringue devait être aussi

étanche que possible, toujours pour éviter les fuites ou les mélanges d'air et d'oxygène au moment du remplissage.

Il fallait injecter tous les jours et de très nombreuses fois dans la journée pour obtenir une action continue ou au moins subcontinue de l'oxygène, comme cela doit se produire normalement dans les tissus cancéreux, si cette hypothèse est exacte. Inutile de dire que je ne suis pas arrivé à injecter d'une façon subcontinue, mais le plus souvent et le plus longtemps que j'ai pu, et n'ayant pas de ligne de conduite, d'une manière variable aussi bien en quantité qu'en durée.

Il fallait veiller soigneusement, par contre, à l'asepsie des injections, bien que ce ne fut pas très expérimental, afin de pouvoir mieux étudier par quel processus agissait l'oxygène.

EXPÉRIMENTATION

J'ai pu faire toutes ces expériences au Laboratoire d'Hygiène. Je commençai les injections le 28 janvier 1932 à droite ; le 1^{er} février à gauche, à la face interne du pavillon de l'oreille, à mi-hauteur de la moitié de l'oreille qui contient le moins de cartilage, un peu en dedans du gros vaisseau qui suit à peu près la ligne médiane longitudinale de cette face.

Etant donnée la faible épaisseur d'une oreille de lapin, je ne peux préciser autrement le lieu d'injection qu'en disant entre l'épiderme et le cartilage.

Ces injections ont été de 1/10 de centimètre cube pendant 20 jours, de deux à quatre fois les deux premiers jours, huit fois les suivants avec intervalles de vingt minutes environ entre deux piqûres. Le 9^e jour, des démangeaisons très vives provoquant des grattages et l'apparition d'une plaie de 1/2 centimètre carré, tout à fait superficielle, de couleur et d'aspect normaux ; nullement escharrotique ; le lendemain, une croûte se formait : je n'en continuai pas moins les injections.

Le 12^e jour, la peau est fendue dans le sens de l'aiguille, à droite comme à gauche. Les tissus sous-

jacents soulèvent et écartent les deux bords de cette plaie surajoutée, en même temps qu'ils s'épaississent et durcissent.

Le 20^e jour, je fus obligé de m'arrêter à cause de l'état général défectueux du lapin, sa courbe de poids mise à part : celle-ci, loin de descendre pendant ce temps, était allée en progressant : on note un gain de 210 gr. depuis le début des recherches.

Quinze jours après cessation des injections, une tuméfaction plus perceptible que visible, se forma ; elle s'accrut de jour en jour, et au bout d'un mois était semi-sphérique, de la circonférence d'une lentille à peu près. Une biopsie faite au ras de cette petite excroissance de chair montra des néo-vaisseaux, en nombre déjà considérable, des éléments conjonctifs jeunes, mais pas d'éléments inflammatoires.

Une croûte se forme après biopsie, tombe le surlendemain, et au même endroit apparaît un nouveau bourgeonnement au bout d'une dizaine de jours.

Celui-ci ressemble tout à fait à un petit papillome verruqueux : je n'ai pu étudier son évolution à cause de très nombreux grattages qui ont provoqué une ulcération punctiforme, puis un petit épanchement sanguin qui s'étendit dans toute sa hauteur et cette petite tumeur est tombée, soit d'elle même, soit de nouveau, par grattage.

Ces petites tuméfactions, siégeant uniquement à gauche, à la face interne de l'oreille au lieu d'injection mesuraient, la première, 3 millimètres de haut,

1 d'épaisseur, et s'élargissait à la base ; la deuxième aussi haute, plus mince, semblait pédiculée. Depuis, je n'ai jamais plus obtenu de tels bourgeonnements chez ce lapin, mais j'en ai reproduit de semblables chez un autre, actuellement encore, en cours d'expériences. Ces petites excroissances de chair ne paraissent pas avoir d'évolution propre. Elles ne se résorbent pas, mais s'étalent au fur et à mesure que l'épaisseur de l'oreille augmente au lieu d'injections, jusqu'à se confondre alors avec une tuméfaction, grosse comme un pois, ovalaire, dure, rosée, d'aspect gélatineux, sans limites tranchées.

Je repris cet animal quatre mois plus tard, lorsqu'il fut redevenu bien portant. A droite et à gauche, macroscopiquement, les lésions étaient restées les mêmes, un peu plus effacées que lorsque je les laissai, aux environs du 15 mars. Cicatrices dures, linéaires, paraissant extrêmement sclérosées, présentant des bourrelets opalins aux points travaillés. A gauche, cependant, on pouvait encore parler de tuméfaction à cause de son épaissement presque aussi marqué qu'avant sur une surface de $1/2$ centimètre carré, mais un peu plus accentué encore sur la ligne d'injections.

Il était impossible d'injecter continuellement au même endroit à cause des plaies : l'oxygène injecté ressortait aussitôt par l'injection faite ; j'étais obligé de piquer un peu au-dessus ou au-dessous pour que l'oxygène soit retenu au moins quelques minutes, mais sur la même ligne virtuelle. Toujours faite aux mêmes

doses d'abord, mais moins fréquemment, je débutai par quatre injections quotidiennes : en quatre semaines, je passai progressivement à vingt injections de $\frac{2}{10}$ de cmc. d'oxygène, me maintennai à ce chiffre pendant quinze jours encore, et je cessai de nouveau ; à droite comme à gauche, des plaies plus larges que les premières, un peu profondes cette fois, de 2 ou $\frac{3}{10}$ de millimètre peut-être, me firent craindre l'infection. En effet, celle de droite s'infecta, en même temps qu'un gros hématome se produisait ; il en résulta une sorte d'othématome suppuré, localisé à toute la partie supérieure de l'oreille, avec grosses lésions nécrotiques (on pouvait recueillir certains jours jusqu'à 1 centimètre cube de pus). Il dura 9 jours, je le soignai de mon mieux, afin de préserver l'autre oreille qui, elle, resta strictement aseptique d'après examens bactériologiques et ensemencements.

Je ne parlerai plus maintenant de l'oreille droite, sauf par curiosité, pour certaines lésions nécropsiques qu'elle présente, puisqu'il fallait que rien de microbien ou autre ne se greffât sur ces recherches par l'oxygène. Dans la suite, je continuai néanmoins les injections de ce côté également, mais je me garderai d'en tirer des conclusions absolues.

À gauche, je repris les injections quinze jours plus tard, soit le 8 août, mais prudemment et sans avoir attendu la chute de la croûte, malgré les risques d'infection, il ne s'en produisit point. Je tentai d'abord une injection tous les deux jours, puis tous les jours,

enfin plusieurs fois par jour, toujours progressivement, sans dépasser toutefois six injections quotidiennes, même sept les deux derniers jours, soit deux mois pendant lesquels je lui avais fait suivre le traitement cinquante jours.

Je m'arrêtai encore en octobre pour une chute de la courbe de poids. Cinq semaines après, l'animal mourait de broncho-pneumonie, d'embolie, il est difficile de le dire.

RÉSULTATS MACROSCOPIQUES ET AUTOPSIE

L'autopsie montrait un cœur un peu hypertrophié, un poumon gauche hépatisé et c'était tout. Les deux oreilles furent prélevées pour examen microscopique : la gauche avait conservé sa tuméfaction devenue de plus en plus dure, de plus en plus opaline ; la droite, au niveau de l'infection, présentait des zones alternativement molles et dures, en damier pour ainsi dire, tandis qu'en dessous, vers la base de l'oreille, qui avait été également injectée mais beaucoup moins souvent, on voyait un bourrelet dirigé dans le sens de la ligne médiane, aussi dur, aussi transparent qu'à gauche et linéaire ; à droite et à gauche de ce bourrelet, l'oreille reprenait son aspect normal. On notait également aux deux oreilles, la présence de quelques petits kystes sébacés tranchants par leur couleur et leur gonflement sur les parties voisines, disséminés sans ordre tout autour du bourrelet. De plus, on constatait la rareté des poils sur toute la zone de diffusion de l'oxygène, soit environ 2 cm. 1/2 de long sur 1 1/2 de large. Je le fais remarquer car c'est très frappant sur les coupes histologiques comparatives entre une oreille normale et celles-ci.

RÉSULTATS MICROSCOPIQUES

Voici ce qu'elles montrèrent après inclusion dans la paraffine et coloration à l'hématéine éosine, d'abord à la périphérie de la zone d'injections ; prenons l'oreille droite pour en finir.

OREILLE DROITE.

a) *Périphérie.* — Dans la zone qui a suppuré et qui avait été injectée avant et très peu après l'othématome on ne trouve que des lésions du cartilage et des lésions de sclérose dégénérative. On voit de larges bandes de cartilage hyalin dans lequel il est difficile de reconnaître la lame génératrice qui était du fibrocartilage. Des fibres conjonctives ont pour ainsi dire scindé, dilacéré en plusieurs endroits cette bande de cartilage qui ne présente rien d'anormal en lui-même. Le tissu scléreux est relativement peu vascularisé ; par endroits, surtout contre le cartilage et remplissant ses points de discontinuité, il a formé un tissu analogue au tissu adipeux, très abondant qui comble les espaces qui devaient contenir du pus. On retrouve là les dégâts causés par cet othématome suppuré, mais

il n'y a pas trace de lymphocytes, de polynucléaires ni de cellules géantes. Ce ne sont pas des lésions d'anarchie cellulaire, mais des lésions que l'on pourrait voir après une infection aiguë où tout ce qui était inflammatoire proprement dit, serait déjà résorbé faisant place à la sclérose dégénérative.

b) *Partie non infectée.* — Au-dessous de cet othématome suppuré localisé, on constate une ecchondrose non inflammatoire, très intéressante, analogue à celle de l'oreille gauche. Elle ressemble à un arbre : fixée à la lame cartilagineuse normale, formant un tronc perpendiculaire à celle-ci, elle se ramifie dans tous les sens présentant l'aspect des branches d'un arbre. Aux extrémités de ces ramifications des nodules osseux se sont constitués, mais ils n'ont pas encore d'organisation. Quelques cellules ressemblant à des ostéoblastes sont semés dans une substance qui ne se colore pas, et qui donne la réaction à l'acide dilué avec dégagement gazeux. Je décrirai ces formations avec celles de l'oreille gauche, car, au degré d'évolution près, elles sont sensiblement les mêmes.

OREILLE GAUCHE.

a) *Périphérie.* — En étudiant, dans l'ordre, les différents tissus qui composent cette oreille, nous voyons que le tissu épithélial ne présente que fort peu d'altérations :

1^o La peau et ses dépendances, un épiderme peu kératinisé dans la zone d'injection, beaucoup au contraire en dehors ; à une seule assise de cellules, les unes granuleuses, d'autres en karyokinèse, d'autres pigmentées. Il présente parfois des épaisissements ou des bourgeonnements dirigés obliquement dans la profondeur. Il faut voir là le revêtement malpighien d'un poil et de ses glandes sébacées. Il est à remarquer que les poils ou les follicules pileux sont pour la plupart dégénérés : les anciens follicules sont vides, le revêtement épithélial s'est kératinisé et bientôt s'est étranglé, transformant le follicule pileux en kyste où l'on retrouve de la kératine et des amas de sébum. Les bulbes ont subi la même atteinte. Les glandes sébacées ont acquis un complet développement, elles excrètent abondamment mais elles ne sont plus aussi symétriques qu'à l'état normal. Je n'ai pas trouvé de glandes sudoripares.

Enfin on retrouve des éléments épithéliaux ressemblant à des follicules pileux coupés transversalement, d'aspect muriforme, tant les noyaux sont colorables et la configuration de ce groupe de cellules est typique. Ces éléments ne semblent ni dégénérer, ni se développer, et en outre ils ne se kératinisent pas en leur centre. Je n'ai pas retrouvé de tels amas de cellules sur une coupe d'oreille normale.

Il est difficile de distinguer un derme, je l'appellerai peut-être à tort tissu conjonctif.

Pour en terminer avec les tissus d'origine ectodermique, je passerai directement aux nerfs.

2^o Tissu nerveux. — Ceux-ci n'ont subi aucune altération en eux-mêmes. Ils se présentent sous forme de grands éléments ovalaires entourés de tissu conjonctif. Ils sont d'autant plus nombreux, d'autant plus volumineux, qu'ils entourent presque complètement un plus gros vaisseau. Ils semblent être groupés en faisceaux dans lesquels on peut considérer plusieurs loges circonscrites par une gaine de Schwann contenant des cylindre-axes à noyaux très colorables, très peu nombreux.

S'ils ne sont pas altérés morphologiquement, il est curieux cependant de constater qu'ils sont en nombre beaucoup plus considérable que normalement. Ils se sont multipliés en proportion du tissu vasculaire que j'étudierai plus loin. On pouvait déjà s'en douter du vivant de l'animal, par la douleur que provoquaient les piqûres après cinq mois de ce traitement, à tel point qu'il était souvent très difficile de les faire. Ceci est un argument malgré tout, car, si au début, il m'arrivait de piquer un nerf, l'animal se débattait ; mais après quelques semaines, peut-être lorsque ces nouveaux nerfs n'étaient pas encore constitués, j'étais sûr d'injecter dans des tissus néoformés et l'animal était docile.

Ces nouveaux nerfs sont composés d'un nombre très minime de cylindre-axes (2 ou 3), dont les noyaux ne sont plus colorables mais où l'on retrouve déjà l'architecture nerveuse. Difficiles à reconnaître, des coupes longitudinales de ces fibrilles nerveuses sont convaincantes. Elles accompagnent des néo-

vaisseaux. Elles ne sont entourées que d'un petit groupe de cellules conjonctives jeunes parfois même au nombre de deux.

3^o Tissu conjonctif. — Et c'est précisément ce qui frappe le plus, ce sont ces cellules conjonctives jeunes, qui ne sont guère plus nombreuses à la périphérie de la ligne d'injection que dans une oreille normale. Ce tissu est cependant en hyperplasie, mais de peu d'importance et l'on retrouve tous les degrés entre les cellules jeunes et les cellules embryonnaires, mais en aucun point n'existe du tissu fibreux. Nulle part les fibroblastes ne sont étouffés par du collagène. Normalement il n'y a que fort peu de cellules fixes ; je n'en ai pas plus ici. Dans les étranglements du tissu cartilagineux on retrouve encore du tissu conjonctif mais il n'a plus le même aspect. En ces points, de grands éléments étoilés se sont constitués : à protoplasma peu abondant, peu colorable, formant les rayons, aux intersections desquels on voit un noyau sphérique accompagné parfois d'une ou deux hématies non nucléées. Entre les branches protoplasmiques, des vacuoles paraissent ne rien contenir. Je n'ai pas cherché à savoir si elles contenaient de la graisse par fixation à l'acide osmique : ce tissu existe à l'état normal et il est trop peu abondant pour justifier ces recherches. Cependant çà et là on remarque de petites cellules ovoïdes, moins allongées que des fibroblastes, à protoplasma grisâtre et à noyau peu colorable : ce ne sont pas des lymphocytes car leur protoplasma est

parfaitement régulier et bien délimité, ce sont des cellules cartilagineuses migratrices dont je reparlerai. Ces cellules conjonctives jeunes ne semblent pas se condenser plus spécialement en certains points : cette hyperplasie est uniforme dans toute une région située à 1/2 centimètre environ du centre.

4° Tissu vasculaire. — Dans son épaisseur se trouve la presque totalité des vaisseaux sanguins. Je n'ai pas vu de canaux lymphatiques. Si le tissu conjonctif avait relativement peu réagi contre une telle « irritation chronique », les vaisseaux, eux, nous montrent une prolifération considérable, en nombre comme en altérations structurales.

Ceux-ci qui étaient déjà en grand nombre dans la biopsie de la petite tuméfaction survenue au bout d'un mois, apparaissent beaucoup plus tôt dans l'oreille aussi bien que dans la peau du dos. Chez un lapin qui était mort après 18 jours de ce traitement, je retrouvais une néo-vascularisation considérable au lieu d'injection ; mais elle est encore plus précoce : elle apparaît six jours après ; elle débute par une pigmentation violacée de la peau, s'étendant de plus en plus, mais ne changeant pas de couleur ; ce n'est donc pas une vulgaire ecchymose mais plutôt un dépôt ferrugineux analogue à celui de la circulation foeto-maternelle. Ce dépôt bleu violacé pâlit progressivement et disparaît en trois semaines environ. A ce moment, par transparence, on constate un lavis de néo-vaisseaux qui s'est développé dans l'intérieur des

tissus néoformés et qui donne un aspect congestionné à la zone injectée. Dans l'oreille on n'assiste qu'à cette néo-vascularisation, mais pas à la formation d'une tache pigmentée.

On retrouve ces néo-vaisseaux sur les coupes histologiques. Des capillaires surtout, extrêmement nombreux, formés de deux ou trois cellules conjonctives jeunes qui se sont écartées l'une de l'autre et livrent passage à deux ou trois hématies de forme régulière. Une coupe longitudinale montre un conduit peu colorable, légèrement opalescent, dans lequel on retrouve des noyaux conjonctifs plus ou moins allongés. On ne note pas de limites à ces cellules ; elles paraissent se continuer l'une dans l'autre formant syncytium.

Il est difficile de distinguer les artères des veines ; elles ont une paroi également épaissie. Pour les gros vaisseaux, notamment ce que je crois être l'artère médiane de l'oreille, on remarque une intima qui paraît avoir proliféré abondamment ; en réalité, seule la couche de cellules endothéliales s'est multipliée, mais d'une façon si considérable que la lumière du vaisseau en est presque obstruée. En effet, au lieu d'une seule assise de cellules nous en voyons là, jusqu'à dix et même quinze. Je doute fort qu'il s'agisse là d'une thrombose, ou d'une organisation de caillot. Il était impossible dans les derniers temps de ne pas injecter dans un capillaire probablement et tout au moins dans une artériole, tellement ces nouveaux tissus étaient vascularisés.

La tunique externe de ces vaisseaux ne paraît pas

plus épaissie que normalement, mais on ne constate pas la présence de vasa vasorum.

Un dernier point intéressant est que tous les gros vaisseaux ont été atteints par cette prolifération de leur endothélium.

Dans leur lumière, on voit une grande quantité d'hématies très régulières, mais pas de leucocytes ni polynucléaires : sur plus de 50 coupes, je n'ai trouvé en tout qu'un seul leucocyte. Cette absence de leucocytes, pour ainsi dire complète, m'a paru bizarre. Ces vaisseaux sont répartis surtout en deux endroits : les gros vaisseaux avec les nerfs qui les accompagnent sont situés près du cartilage ; d'autres, plus petits et de très nombreux capillaires se tiennent dans la région que l'on peut, à la rigueur, considérer comme le derme. Nous les retrouverons en beaucoup plus grand nombre encore au centre de la zone injectée.

5° Tissu musculaire. — Le tissu musculaire qui forme une sorte de revêtement aux deux faces du cartilage, ne semble pas avoir été atteint. Il faut cependant remarquer qu'il se réfléchit au niveau des néoplasies cartilagineuses pour les tapisser. Il est très peu irrigué et peu innervé.

6° Tissu cartilagineux. — Il me faut rappeler un peu l'anatomie normale du cartilage de l'oreille du lapin, pour mieux faire comprendre les modifications que nous présente ce tissu. C'est un cartilage tout à fait simple qui ressemble beaucoup au cartilage dit à stroma

capsulaire. Il nous montre de grandes capsules extrêmement colorables, ovalaires, plus ou moins irrégulières mais de taille égale les unes par rapport aux autres et dont bien peu contiennent une ou deux cellules cartilagineuses peu colorables. Au point d'injection il forme une bande unique discontinue de trois ou quatre assises de capsules séparées des tissus environnants par deux ou trois autres assises de cellules aplaties, fusiformes, dont les capsules ne se colorent pas et dont les noyaux sont très basophiles. On retrouve souvent deux cellules dans une même capsule. C'est un périchondre qui couvre les deux faces de la bande cartilagineuse et qui est recouvert lui-même par le tissu musculaire, comme je l'ai dit plus haut.

Cette bande cartilagineuse nous montre en plusieurs endroits des scissures plus ou moins étendues où l'on reconnaît ces cellules conjonctives étoilées pseudo-adipeuses qui débordent un peu sur les deux faces antérieure et postérieure du cartilage; dans l'épaisseur de ce tissu se trouvent un nerf et deux vaisseaux, probablement artère et veine.

Après traitement par l'oxygène, nous voyons en plusieurs points le cartilage former des épaissements localisés. Les capsules contiennent toutes maintenant une cellule cartilagineuse, parfois deux et même trois à protoplasma peu colorable et à noyau tranchant légèrement sur lui par sa réfringence. Les cellules du périchondre semblent également se développer et se diviser. Cet épaissement de la bande cartilagineuse

ne se produit que sur la face interne, seule injectée ; il soulève tous les tissus qui le recouvrent, périchondre et tissu musculaire. Un bourgeon se développe, en même temps que les capsules de la lame génératrice deviennent de plus en plus petites. En suivant son évolution qui se fait aussi bien en hauteur qu'en largeur, à angle droit avec la bande cartilagineuse normale, nous le voyons bientôt cesser de se développer en hauteur et à ce moment se ramifier dans tous les autres sens. Il reforme peu à peu la lame qui lui a donné naissance. Ses extrémités sont en pleine prolifération tandis que le centre a tendance à donner de nouveau des capsules normales beaucoup plus petites et plus nombreuses. En somme, la taille des capsules va en décroissant de la base du pédicule et même à une certaine distance de lui dans la bande normale, jusqu'aux extrémités de la bande néoformée. En ce point, il faut considérer deux nouveaux segments l'un, rapproché des capsules très colorées, l'autre, qui en est très éloigné relativement et qui est au contact du tissu musculaire qui s'est réfléchi sur cette néoformation. Pour le premier, on remarque des noyaux très colorés en karyokinèse, au nombre de deux ou trois dans une capsule un peu rosée qu'on ne distingue plus que par sa réfringence et qui seront de moins en moins visibles plus on s'éloignera du pédicule, en même temps que le nombre des cellules cartilagineuses sans capsule s'accroît, formant le segment distal. Là on ne trouve plus de capsules ; on a l'impression que des cellules très pâles, bleutées, sont noyées dans

une substance uniformément rose dans laquelle on ne rencontre pas encore de vaisseaux.

Les points de discontinuité du cartilage ont subi également des modifications : une prolifération des cellules cartilagineuses s'est produite, mais les nouvelles cellules, au lieu de rester encapsulées, émigrent dans le tissu conjonctif où l'on en retrouve un peu partout et surtout dans le conjonctif étoilé où elles sont plus visibles. Elles tranchent par leur forme régulièrement ovoïde, et sont grisâtres à noyau à peine plus marqué par sa réfringence. On ne peut suivre l'évolution de ces cellules migratrices.

b) *Centre.* — Plus on se rapproche du centre, plus on voit cette bande cartilagineuse s'étendre en longueur, former des noyaux isolés dont la périphérie seule prolifère tandis qu'au centre du noyau, les capsules reproduisent le tissu cartilagineux normal. Ces îlots paraissent isolés, mais en réalité ils proviennent soit de nouveaux bourgeonnements de la génératrice, soit de la coupe transversale d'une ramification de la lame aberrante. Ces îlots tendent à la confluence, rencontrent sur leur chemin des vaisseaux préformés ou néoformés, et à ce moment ils changent de structure. Les capsules s'étalent, formant tache d'huile, et l'on ne reconnaît plus, peu à peu, leurs limites. Toujours très colorables, beaucoup plus même que les capsules qui les entourent, elles ne laissent qu'un tout petit espace incolore aux noyaux cartilagineux colorés en violet. On observe en outre un léger dépôt

brun sur toute la région plus foncée, empiétant un peu sur le cartilage environnant. A mesure qu'il se développe apparaissent d'autres éléments semblables ; j'en ai compté cinq au centre occupant un point quelconque du cartilage néoformé. Je n'ai pas toujours retrouvé de vaisseau sanguin.

Dans ces taches primitivement violettes, puis sur la surface desquelles un dépôt brun s'est formé, les chondroblastes changent de forme. Ils deviennent de moins en moins ovales ; ils s'allongent et s'isolent dans cette substance. Ils se disposent en travées qui ne sont pas au début organisées, cependant que la substance homogène qui les entoure, devient plus brillante, réfringente et moins colorable.

Tout à fait au centre, on remarque deux îlots brillants remplaçant peu à peu les bandes cartilagineuses aberrantes. De forme irrégulière, le premier est le plus grand. Il est entouré de plusieurs assises de cellules cartilagineuses en prolifération, sans capsules et peu colorables. Entre les deux une sorte de falaise à pic, brun foncé, semble surplomber l'îlot réfringent. Il paraît s'accroître de plus en plus et à mesure que sa bordure brune s'éloigne, les cellules cartilagineuses se transforment et se décolorent. Au centre on retrouve les restes de trois ou quatre capsules cartilagineuses, tantôt déchiquetées, tantôt intactes, à travers lesquelles passent des hématies non nucléées. Elles semblent avoir formé un conduit vasculaire mais pour bien peu de temps ; elles se résorbent, laissant place à un véritable canal vasculaire. Dans cet îlot on

remarque environ six à sept canaux semblables autour desquels des cellules se disposent concentriquement. Ces cellules sont d'autant plus différenciées qu'elles sont plus centrales et ressemblent à des corpuscules osseux noyés dans une substance fondamentale, et possèdent de très fins prolongements qui ne se voient qu'à un très fort grossissement. Cette disposition circulaire se retrouve pour tous les canaux vasculaires. En s'éloignant de ces divers centres, les cellules sont plus allongées, fusiformes et n'ont pas de ramifications.

Le deuxième îlot est plus facile à décrire. On peut lui considérer trois parties : une cavité bordée de toutes parts par une ligne colorée en violet, contenant des éléments qui paraissent médullaires ; une partie intermédiaire composée de cette substance fondamentale et des cellules incolores, concentriques par rapport à cette cavité ; enfin une bordure assez épaisse, extérieure, analogue à celle du premier îlot, où l'on remarque des cellules en voie de transformation. En présence de tels éléments, je pensais immédiatement à du tissu osseux. Pour l'identifier chimiquement, je tentai une microanalyse avec une goutte ou une demi-goutte d'acide chlorhydrique dilué, que j'étais sur ces nouveaux tissus. En suivant la réaction au microscope, je vis nettement un dégagement gazeux se produire en ces points, tandis que les tissus environnants ne me donnaient aucune réaction. Au fort grossissement je m'aperçus que le dégagement gazeux, après avoir été généralisé à toute cette région,

se continuait beaucoup plus longtemps au niveau de la bordure externe ainsi qu'en certains points de la zone intermédiaire. A mesure que l'épaisseur de cette zone diminuait, je constatai la présence de cristaux en forme d'aiguilles prismatiques isolés ou en rosaces et d'autres amorphes.

Après décalcification, je colorai ces coupes à l'hématéine éosine : les îlots incolores auparavant, sont bruns et des cellules à noyau violet foncé, sphérique sont parsemés d'une façon régulière dans une substance fondamentale homogène très brune. On voit beaucoup plus nettement la transformation des chondroblastes à la périphérie en ostéoblastes au centre et l'organisation de ces cellules autour de cavités qu'il faut considérer comme des canaux médullaires, des canaux de Havers. On peut étudier beaucoup plus facilement maintenant les éléments médullaires qu'ils renferment. On rencontre là la section de vaisseaux, de filets nerveux au milieu de ces éléments. Ce sont des cellules pour la plupart indifférenciées, mais de temps à autre, on reconnaît des normoblastes et des myélocytes surtout éosinophiles et neutrophiles, des cellules à noyau multilobé et des hématies, des lymphocytes peut-être, le tout disposé sans ordre dans un réticulum ressemblant à des mailles de tissu adipeux.

Entourant les îlots osseux, des capillaires de néoformation forment un lacis. En certains points le tissu conjonctif semble s'enfoncer en coin dans le tissu osseux en même temps que des capillaires et des filets

nerveux, pour rejoindre un système Haversien. Il faut probablement voir là l'origine des éléments médullaires.

Il y avait cinq noyaux cartilagineux en évolution : par des coupes sériées j'ai retrouvé cinq noyaux osseux au niveau des anciens îlots cartilagineux toujours entourés de cellules cartilagineuses en prolifération. En un point où l'os s'était complètement développé, où il n'y avait plus de cartilage, l'ossification s'était arrêtée.

L'évolution du cartilagineux en osseux est nette, on retrouve tous les degrés entre le chondroblaste proprement dit, le chondroblaste qui se calcifie et enfin l'ostéoblaste avec ses ramifications.

Les autres tissus n'ont pour ainsi dire pas réagi : une hyperplasie conjonctive un peu plus marquée, sans métaplasie, un tissu cellulo-adipeux un peu plus abondant entre la lame cartilagineuse normale et l'os. Le tissu musculaire recouvre le cartilage aberrant et l'os. Les autres tissus ne sont pas atteints du tout.

Il faut remarquer enfin la tendance envahissante de ce tissu osseux, comme du tissu cartilagineux : de cinq îlots, ils n'en formeront plus que deux, réunis l'un à l'autre par un pont cartilagineux, continuellement en voie de division.

Quel est ce processus d'ossification ?

Mais comment appeler ce processus d'ossification ? Ce n'est pas une métaplasie d'origine conjonctive puisqu'en aucun point, sauf pour la formation des éléments médullaires, nous n'avons vu de transformation du tissu conjonctif en tissu osseux.

On ne peut parler d'ossification enchondrale, puisque cela n'en a aucunement l'aspect ; ni périenchondrale, puisque nous avons vu des îlots peu colorables en voie d'ossification au centre même d'îlots cartilagineux. Nous sommes donc bien forcé d'admettre que c'est une métaplasie cartilagineuse ou transformation de chondroblastes en ostéoblastes.

ORIGINE DE LA BANDE CARTILAGINEUSE ABERRANTE.

Ce n'est pas tout, il faut rechercher l'origine de ces îlots cartilagineux aberrants ou paraissant tels.

1^o *Par bourgeonnement.* — Nous avons vu plus haut que la bande cartilagineuse normale se mettait à proliférer en un certain point, que peu à peu un bourgeon se développait, s'enfonçait dans le conjonctif puis s'étalait en une seconde nappe à peu près analogue à la première si ce n'est ses cellules plus petites, plus jeunes et dont un grand nombre présentait des karyokinèses. Le pédicule de cette nappe se retrouve sur plusieurs coupes sériees, mais bientôt il n'y a plus de

pédicule et seulement soit des îlots isolés, soit une bande cartilagineuse séparée de la génératrice par du conjonctif. Plus on s'éloigne du pédicule et plus on trouve de cellules cartilagineuses en métaplasie.

2° *Par les cellules migratrices.* — Il est plus simple d'expliquer ainsi la formation de ces îlots cartilagineux que par le groupement des chondroblastes migrants dont j'ai déjà parlé, qui est plus difficile à mettre en évidence et qui, *a priori*, n'existe pas. Mais c'est un processus qu'il faut retenir cependant, car il faut bien que ces cellules migratrices aillent quelque part et évoluent. Elles sont bien loin d'être des formes dégénérées ; mais il est probable que ces groupements cartilagineux proviennent d'une ramification secondaire coupée transversalement de la nappe proliférant dans tous les sens.

3° *Des greffes.* — Cela pourrait être également des greffes provoquées par le traumatisme de l'aiguille qui arrache un lambeau cartilagineux, ou par éclatement, dissociation, dilacération de la lame cartilagineuse normale par le gaz injecté, mais c'est bien peu probable, puisqu'il faut pour qu'un greffon se développe et continue tout au moins de vivre, même si c'est une autoplastie accidentelle « qu'il possède encore tout son appareil de nutrition et de recouvrement, qu'il soit enfermé en quelque sorte dans sa gaine nourricière ». Ce n'est pas le cas ici, parce que l'on ne retrouve pas trace de périchondre autour des îlots cartilagineux isolés. Ils seraient donc complète-

ment séparés de leur siège et inclus dans les tissus. Ils devraient donc s'atrophier, disparaître à la longue et se transformer en tissu fibreux, ou ne laisser aucune trace de leur séjour.

Un auteur américain, John Staige Davis, qui avait tenté sur le chien des inclusions cartilagineuses dont la durée de séjour s'est étendue entre 300 et 500 jours, dit n'avoir jamais observé de résorption ni de diminution de longueur des greffons, ni de changement dans leur structure apparente. Il est curieux de remarquer que jusqu'à présent, on n'avait envisagé que la diminution des greffons et non leur accroissement possible. Il fallait d'autre part qu'ils soient au contact d'un os pour donner exceptionnellement des nodules osseux.

Il était intéressant de rapprocher ces modestes recherches des travaux du Professeur Nageotte, qui avait obtenu par des greffes cartilagineuses, osseuses ou des greffes d'aorte, des résultats sensiblement les mêmes. Mais comparons : « ... la lame néoplasique, après s'être détachée à angle droit du cartilage auriculaire vers l'une des extrémités du greffon, se recourbe pour tapisser le greffon sur une certaine étendue, puis s'engage dans son épaisseur ; arrivée à un pli du greffon, elle poursuit son chemin tout droit en passant directement d'un bord à l'autre en formant ainsi un pont tendu à la base du pli, puis elle continue son trajet dans l'épaisseur des tuniques artérielles jusqu'à l'autre extrémité.

Cette description destinée à mieux faire comprendre la forme de la néoplasie squelettique achevée, ne répond pas, en réalité, au mode de développement de cette néoplasie. Il ne s'agit pas, en effet, d'une ecchondrose partie du cartilage auriculaire. L'étude de l'évolution faite dans des cas favorables à l'aide de coupes sériées, m'a démontré d'une façon absolument certaine que la jonction avec le cartilage auriculaire est secondaire et que la néoplasie apparue primitivement dans sa portion principale, par transformation sur place du tissu conjonctif adulte en tissu cartilagineux ou osseux. De plus il ne s'agit pas d'une réaction inflammatoire... ».

Ce sont les mêmes résultats, mais interprétés d'une façon différente.

Je suis également certain, de mon côté, et à l'aide de coupes sériées, que c'est un bourgeonnement parti de la lame normale qui m'a donné ce tissu osseux ; et d'autre part, il m'est difficile de voir là autre chose qu'une évolution, une transformation du tissu cartilagineux en tissu osseux. A la greffe près, j'ai cru reconnaître mes propres coupes dans les dessins publiés par M. le Professeur Nageotte ! Il me semble qu'il faut voir là une hyperplasie cartilagineuse considérable et une hyperplasie conjonctive bien peu marquée, si toutefois elle existe.

En somme que faut-il tirer de tous ces faits ? Comment les relier les uns aux autres et interpréter les diverses hyperplasies qui se montrent dans ce même tissu ? Pour le cartilage, justement, dont les modes

de réactions sont nets puisque nous en avons déjà rencontré un jusqu'à présent, peut-être un deuxième, et même un troisième que je vais décrire sommairement et qui est très curieux : c'est une métaplasie chondro-périchondrale donnant lieu à une sorte de substance fondamentale que l'on peut croire formée de fibrilles conjonctives, toutes dirigées dans le même sens, dans laquelle sont noyées de toutes petites cellules en karyokinèse. Ces cellules à noyau très colorable ne ressemblent plus à des cellules cartilagineuses que par leur capsule si peu colorable et leur substance fondamentale que l'on pourrait considérer comme un syncytium résultant de la jonction d'une bande cartilagineuse aberrante et de la lame normale.

RÉSUMÉ DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES

1° *Cartilage*. — Mais résumons les diverses anomalies que nous avons rencontrées jusqu'alors, et commençons par le cartilage. Nous avons trouvé de très larges nappes de cartilage hyalin dans l'oreille droite après une infection microbienne, consistant en un épaissement massif de toute la lame normale, mais où l'on ne peut plus reconnaître une cellule typique. Il n'y en a pas à gauche.

Nous avons vu également le bourgeon cartilagineux se ramifier dans tous les sens et conserver un pédicule qui n'est pas forcément en proportion de la nappe cartilagineuse néoformée.

Nous pouvons supposer l'existence de greffons accidentels. Je ne le pense pas, mais il est difficile de suivre de bout en bout l'évolution d'un bourgeon cartilagineux depuis son début jusqu'à sa terminaison.

Enfin, nous avons vu la forme migratrice des cellules cartilagineuses, sans avoir pu, à aucun moment, assister à son évolution.

Une seule hypothèse, en réalité, est plausible : c'est celle qui repose sur des faits dûment observés : c'est

l'évolution du bourgeon qui reste provisoirement pédiculé et se ramifie ensuite.

2° *Tissu conjonctif*. — On ne note qu'une légère hyperplasie du tissu conjonctif, et peut être, une métaplasie donnant des éléments médullaires.

3° *Tissu vasculo-nerveux*. — Par contre, une hyperplasie numérique pour ainsi dire est constatée aussi bien pour les nerfs que pour les vaisseaux. Les plus importants de ces derniers, et il y en a parmi eux qui sont néoformés, présentent une prolifération abondante de leurs cellules endothéliales. En outre, on distingue mal les veines des artères, d'où l'on peut conclure qu'elles se sont artérialisées sous l'influence de l'oxygène.

4° *Tégument et dépendances*. — La peau en elle-même n'a subi aucune altération, si ce n'est dans des dépendances : disparition des follicules pileux, kystes sébacés, et glandes sébacées en excrétion beaucoup plus considérable que normalement.

5° *Tissu osseux*. — Enfin la formation de tissu osseux organisé autour de canaux de Havers, analogue à ce que l'on retrouve dans l'ossification d'un os long, sans processus d'ossification enchondrale, périchondrale ou autre, mais très spéciale.

Quelle est la cause de cette hyperplasie ?

En conséquence, il me paraît indispensable de retrouver l'origine, la cause première de cette hyperplasie généralisée du tissu mésenchymateux et plus particulièrement de cette métaplasie cartilagineuse d'une part, d'autre part de l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.

Est-elle traumatique, est-elle inflammatoire, est-elle normale ?

TRAUMATIQUE.

1° *L'aiguille.* — Immédiatement je réponds non à l'hypothèse d'une telle hyperplasie causée par les traumatismes répétés de l'aiguille. Car j'ai fait des piqûres « témoins » en quelque sorte, sans injecter quoi que ce fut, et celles-ci ne m'ont rien donné d'appréciable, bien que poursuivies aussi longtemps que les autres.

2° *La compression gazeuse physique.* — Ce ne peut être non plus la surpression gazeuse considérée uniquement du point de vue mécanique. Cette surpression est peu considérable, bien que dépassant sûrement une atmosphère, mais de peu et pour un temps bien court. Ce mot nous paraît énorme comparativement à la tension en oxygène du milieu, mais il faut bien

remarquer une chose, c'est qu'il faut vaincre la pression atmosphérique pour injecter un élément quelconque dans un corps qui y est soumis, et dès qu'il a pénétré, il diffuse ou il est absorbé rapidement. Mais nous sommes très loin des plusieurs atmosphères de gaz pur auxquelles le Professeur Charles Richet fils soumettait divers animaux. Il avait remarqué que ces animaux mouraient pour une surpression donnée, quel que fut le gaz employé. Ce qui se produit pour un animal se produit également pour un petit groupe de cellules, sinon l'air extérieur viendrait brusquement faire irruption dans nos capillaires, dans notre milieu intérieur sans avoir besoin de passer par nos poumons, et elles ne pourraient supporter un tel excès de pression.

PHYSIOLOGIQUE.

Normale ? théoriquement non, on ne peut la considérer comme telle, puisqu'elle n'existe pas à l'état naturel. Delage a dit que toute cellule irritée réagissait toujours de la même façon : en se divisant. Mais dans un organisme aussi différencié que celui d'un Mammifère, lorsqu'on a produit une plaie ou injecté un corps quelconque, qu'il soit liquide, solide ou gazeux, mais plus ou moins incompatible avec la vie cellulaire, le point irrité réagit également toujours de la même façon : en se sclérosant si la plaie ou l'injection sont profondes, en se cicatrisant, c'est-à-dire en régénérant son épithélium si la plaie est superficielle.

Mais qu'est-ce donc qu'une « irritation », qu'un « corps irritant » ? A mon avis, ce mot est dénué de sens précisément parce qu'il en a trop : c'est ainsi que l'on considère des « irritations » chimiques, physiques, mécaniques, naturelles et autres sans savoir au juste comment il faut les interpréter. On a obtenu des multiplications cellulaires, des divisions de l'œuf par toutes sortes de moyens ; ce n'est pas les expliquer, ni trouver leur cause précise que de supposer qu'elles ont été « irritées ». Cela ne signifie rien ; Bataillon, Delage, Loebe et combien d'autres auteurs ont obtenu une segmentation de l'œuf en les secouant, en les mettant quelques secondes dans des acides, en les piquant soit avec de fines aiguilles, soit avec du verre, du platine, des filaments de tungstène et ils ont conclu, bizarrement à mon avis, que c'était chacun de ces corps ou les éléments du sang qui provoquaient la division cellulaire. J'estime que c'est là une conception en même temps bien simpliste et bien extraordinaire de ce qui se passe en réalité.

Mais je ne veux pas m'écarter de mon sujet. J'indiquerai seulement que je remplace le mot « irritation » par un autre mot plus précis et que tous les faits tant normaux qu'anormaux approuvent ; c'est une hyper-oxygénation. Tous les auteurs dont je viens de parler ont favorisé par différents moyens, la pénétration de l'oxygène dans une cellule-œuf : c'est lui et non pas l'intermédiaire qui est la cause de la division cellulaire.

Si l'injection a lieu dans le cartilage, celui-ci va éclater parce qu'on poussera l'injection avec d'autant

plus de force que le produit aura plus de peine à pénétrer et le tissu conjonctif comblera le vide créé. On peut admettre néanmoins que des griffons s'y soient inclus, aient continué à proliférer, et aient acquis des propriétés nouvelles grâce à l'hyperoxygénation du milieu. C'est possible mais rien ne permet de l'affirmer. Or, nous ne sommes pas en présence de tels phénomènes, ni dans l'un ni dans l'autre cas : si l'oxygène a pénétré accidentellement dans le cartilage, la plaie provoquée n'a pas été comblée par du conjonctif ; et en second lieu, c'est une hypothèse inadmissible car, en aucun point, je n'ai trouvé de capsules cartilagineuses dans la lame normale, pouvant me laisser supposer qu'elles avaient comblé une plaie.

D'autre part l'oxygène n'est pas incompatible, en soi, avec la vie ; même s'il n'est pas mélangé aux autres composants de l'atmosphère, même s'il est à l'état naissant. Sa vitesse de résorption étant très grande, si nous avons laissé un temps suffisamment long s'écouler entre deux injections, les désordres seront moins considérables et partant, les effets plus fugaces, tant pour ce que nous cherchons, que pour les lésions à réparer.

Est-ce une inflammation ?

Est-ce un processus inflammatoire ? — M. le Professeur Nageotte avait montré l'impossibilité matérielle d'une telle réaction, et il avait prouvé par ses expé-

riences qu'une greffe cartilagineuse, un tant soit peu infectée, ne donnait lieu, selon lui, à aucune métaplasie cartilagineuse d'origine conjonctive.

Dans mes recherches, puisque je n'ai pas fait de greffes, ce processus est à discuter.

Si nous trouvons relativement beaucoup de fibroblastes et de cellules conjonctives, nous rencontrons fort peu d'éléments inflammatoires, et pas d'éléments phagocytaires ; il n'y a, en effet, ni lymphocytes, ni macrophages, ni cellules qui apparaissent dans toute inflammation si banale soit-elle, et si semblable à elle-même quel que soit l'agent provocateur. Les seules lésions que l'on pourrait soupçonner d'avoir une origine inflammatoire chronique, seraient l'apparente sclérose des gros vaisseaux et la multitude de capillaires néoformés. La couche de condensation conjonctive, musculaire et élastique formant l'externa n'est pas plus dense que normalement. Les lésions portent surtout sur l'intima : c'est toujours la prolifération banale déjà vue dans d'autres tissus. Mais là, cette prolifération a provoqué une sorte de thrombose du vaisseau au point que sa lumière est presque totalement oblitérée. Est-ce la suite d'une plaie par piqûre ou la simple infiltration de l'oxygène qui a causé cette prolifération de l'intima ? Il est certain que l'oxygène a dû pénétrer dans les vaisseaux par effraction, puisque 3 mois avant la mort de ce lapin, j'avais déjà eu, quelques secondes après une injection de 2/10 de cmc. des accidents d'embolie gazeuse, fait très curieux, d'une part à cause du faible calibre de

ces vaisseaux, d'autre part à cause de la rareté exceptionnelle des embolies dues à l'oxygène, comme l'a montré le Professeur Léon Binet.

Un dernier phénomène en faveur de l'inflammation serait le grand nombre des capillaires néoformés et la congestion vasculaire, mais on n'y retrouve aucun lymphocyte, soit mono, soit polynucléaire. Je n'ai d'ailleurs jamais obtenu de pus, à l'oreille gauche bien entendu. S'il se produisait une sérosité, l'examen bactériologique et l'ensemencement étaient pratiqués : ils étaient toujours négatifs. Cette sérosité peut d'ailleurs s'expliquer par la vaso-dilatation que provoque momentanément une injection d'oxygène. Pour la congestion, les tissus de l'oreille étant en prolifération ont eu besoin d'un supplément d'oxygène autant pour leurs divisions qui en consommaient une grande quantité, que pour leur respiration et l'édification des cellules néoformées. Une congestion permanente s'en est suivie avec artérialisation des veines qui ramenaient au cœur un sang trop oxygéné, lorsque, privées de l'oxygène que je leur fournissais artificiellement, ces cellules néoformées et toujours en prolifération continue ont dû l'emprunter à l'organisme. Cette artérialisation n'est pas généralisée à tous les vaisseaux veineux, ce qui semble bien prouver que toutes les veines n'ont pas été blessées par l'aiguille, mais elles ne sont qu'en tout petit nombre. Cette artérialisation a persisté cinq semaines après cessation des injections, sans doute, parce qu'elle n'avait pas eu un temps suffisant pour se transformer. L'endothélium de ces

vaisseaux artériels et veineux, dont les noyaux sont presque au contact du sang, se multiplia sous la même influence d'hyperoxygénation au point d'obstruer partiellement la lumière vasculaire. Il faudrait savoir si leur circulation en était gênée et s'il fallait interpréter dans ce sens le nombre considérable de capillaires néoformés dont la circulation aurait alors remplacé ou renforcé la première.

CONCLUSION :

Cette pseudo-inflammation vasculaire est un processus normal, *à priori*, puisque je n'ai pas fait de biopsies successives, opérations qui m'auraient fait perdre un grand nombre de lapins et peut-être aussi beaucoup de temps pour un résultat que je ne pouvais escompter par avance.

Les lésions que j'ai obtenues sont normales en quelque sorte, en ce sens que la prolifération, bien que persistant encore ne me donne que des éléments normaux par rapport à ceux de l'oreille normale, mis à part le tissu osseux néoformé. Celui-ci est normal aussi ; il est bien des métaplasies osseuses d'origine conjonctive que l'on considère comme telles, mais j'estime qu'elles se rapprochent moins de la nature qu'une métaplasie cartilagineuse, si même on peut parler de métaplasie pour une évolution normale physiologique de ce tissu. Ce tissu osseux ne devrait pas exister, bien entendu, et c'est une pierre d'achoppement qui prête à toutes les hypothèses. Je me gar-

derai d'en faire qui ne soit rigoureusement contrôlée par des faits ou par un raisonnement logique. Or, lorsque nous voyons dans le cartilage néoformé des capillaires qui le traversent ou qui proviennent de vaisseaux extra-cartilagineux et qu'autour de ces vaisseaux les chondroblastes perdent leurs capsules et s'ossifient, il est difficile de conclure à un autre processus qu'une évolution du cartilage en os. Evolution normale, car aucun tissu n'est plus capable de fixer le calcium apporté par les vaisseaux.

Ceci est absolument remarquable : obtenir par un élément gazeux simple compatible avec la vie, une reproduction parfaite de ce que peut faire la Nature, prouve le caractère d'indispensabilité de l'oxygène. C'est bien lui qui est la cause de la segmentation de l'œuf, qui la provoque à l'infini, en normal. Drastich l'avait montré dans ses travaux sur l'œuf d'Oursin ; il s'était aperçu que pour une tension d'oxygène de 40 % environ, la segmentation était indéfinie et reproduisait toujours l'élément princeps (en plus petit, certes, et n'évoluant qu'à des stades de plus en plus rapprochés de la cellule œuf, probablement parce que les réserves nutritives de ces nouvelles cellules œufs étaient insuffisantes) mais toujours égal à lui-même quant à ses fonctions de respiration de nutrition et de croissance.

Et de même que l'oxygène atteint ce résultat pour une cellule œuf, de même il l'atteindra pour une cellule jeune ou même adulte dans un organisme complexe. Mais plus une cellule sera âgée, je veux dire

aussi différenciée, plus l'action de l'oxygène devra être constante, tant en durée qu'en qualité et quantité, et plus cette cellule mettra de temps à retourner vers un état jeune assimilable fonctionnellement au type embryonnaire, à se revivifier, seule période à laquelle une cellule est susceptible de croître et de se multiplier. Il est d'observation courante qu'un vieillard se nourrit moins qu'un jeune homme, qu'il ne se nourrit pour ainsi dire, que pour entretenir sa vie, et celle de ses cellules qui ne construisent plus parce qu'elles sont parvenues au maximum de leur croissance ; pourquoi ne pas supposer chez les cellules âgées, différenciées, une ration alimentaire d'entretien ? Ration qui est limitée par l'état actuel physico-chimique de la cellule, mais dont ne saurait s'accommoder une cellule jeune en pleine croissance ? A celle-ci il faudra plus d'oxygène, de matériaux nutritifs et pour s'accroître et pour se diviser ; ce sera en quelque sorte la ration de travail. Pourquoi étudier l'assimilation et la désassimilation chez les organismes supérieurs pour supposer ensuite que chez les Unicellulaires ou chez une cellule prise isolément dans un groupe tout se passerait autrement ? Il vaut mieux admettre l'identité des réactions chez l'un et chez l'autre, tout en faisant certaines réserves quant aux interrélations cellulaires, c'est-à-dire au milieu dont elles dépendent.

Or à quoi est due cette assimilation et cette désassimilation ? On a invoqué des phénomènes qu'on a cherché à expliquer (?) en les comparant à des

« actions diastasiques ». Il me paraît encore que ce mot est vide de sens, comme celui d' « irritation ». Je dois reconnaître que celui-ci est, par rapport à l'infini que nous représente le mot « irritation » un peu plus précis ou un peu moins vague. Dans une cellule, tout ne concourt qu'à une seule chose : se nourrir. La division est un phénomène secondaire à la nutrition : une cellule insuffisamment nourrie ne se divisera pas, quoi qu'on fasse. Un microbe, une bactérie qui n'a plus de quoi se nourrir, s'enkyste ou meurt. Une cellule de Pluricellulaire meurt, enfin un groupe de cellules non irrigué chez un Animal supérieur évolue vers la gangrène. Mais les aliments ne servent à rien s'ils ne sont assimilés, la pathologie nous en fournit de nombreux exemples ; d'où la nécessité d'un remaniement complet des ingesta qui ne pourra se produire que par des oxydations comme réactions primordiales, puis des réductions, un hydrolyse ou une dessiccation, une acidification, une neutralisation ou alcalinisation, etc..., tous phénomènes qui ne sont que secondaires ou accessoires. Ce remaniement complet se fera par l'intermédiaire du poumon chez les Êtres supérieurs, par l'air atmosphérique chez les Unicellulaires.

On peut donc affirmer que la formation de tissus nouveaux est due à une division cellulaire qui n'a pu se produire qu'à la suite de la croissance de cette cellule et de son développement, à la suite de destruction de matières organiques, construction de nouveaux matériaux, deux phénomènes causés par des oxyda-

tions. Voilà la relation qui les unit : c'est une relation de cause à effet. Ils marchent toujours de pair, où ils paraissent tels parce qu'en réalité nous ne voyons qu'un seul de ces phénomènes : la division, mais qui n'est que le dernier terme de cet enchaînement. Nous voyons quelquefois les cellules s'accroître, mais nous ne percevons pas leur respiration « qui subit d'une espèce à l'autre des changements de mode, mais qui n'en altère pas le caractère essentiel ».

Non pas qu'il faille tout rapporter à l'oxygène, car c'est l'ensemble de tous les composants de la cellule qui travaillent, mais d'une façon passive en quelque sorte : ils se laissent modifier.

C'est ce que le Dr Busy avait vu. « Le rôle de l'oxygène, dit-il, est primordial, du fait qu'il est comburant, et qu'en cette qualité, il transforme l'énergie chimique potentielle des corps combinés combustibles en énergie actuelle utilisable immédiatement. Il devient donc ainsi la source la plus puissante des énergies vitales ; dans un foyer qui brûle, confondra-t-on le rôle du charbon et celui de l'oxygène qui le consume ? » C'est ainsi, à mon avis, qu'il faut interpréter ces faits. Ce qui s'est produit pour le cartilage s'est également produit pour les autres tissus mésenchymateux. Il ne faut pas y voir une banale hypertrophie inflammatoire, mais une hyperplasie normale et durable. Il n'y a pas là un processus sclérosant, car si le tissu conjonctif est le premier à réagir contre une « irritation » il est aussi le premier à cesser de réagir lorsqu'elle n'existe plus.

Or, cinq semaines après la cessation des injections, nous trouvons des tissus jeunes en pleine évolution, des filets nerveux, des vaisseaux, des néo-vaisseaux bourrés d'hématies normales morphologiquement, des cellules glandulaires en maturité complète, du cartilage néoformé et du tissu osseux ; tout concourt à la formation d'un noyau dont tous les tissus mésenchymateux, et leurs fonctions sont hyperactivées à cause de l'oxygène surajouté.

Mais ce n'est pas le cancer. A l'hyperplasie cellulaire, à sa prolifération indéfinie, il doit s'ajouter un autre élément : l'anarchie cellulaire que je n'ai retrouvée sur aucune de mes coupes.

Est-ce à dire que ces tissus n'auraient pu le devenir ? Nous n'en savons rien et n'en saurons rien pour cette fois puisque l'animal est mort. Si l'on ne peut dire que ces tissus auraient évolué, on peut penser cependant qu'ils auraient persisté puisqu'ils étaient nourris et qu'ils s'accroissaient encore puisque leurs cellules se divisaient. Ne peut-on considérer ce noyau comme un début de cancer ? Un état pré-cancéreux que nous ne connaissons pas, car nous ignorons à quel moment une cellule, normale jusque-là, se met à proliférer d'une façon anarchique ? Rien ne permet de l'affirmer ou de l'infirmier.

La constatation de tissu osseux néoformé n'est pas contre l'hypothèse d'un état précancéreux et ceci pour deux raisons : tout d'abord, il n'est pas certain qu'il se serait formé si je n'avais cessé les injections ; et en second lieu, rien ne s'oppose à admettre une évolu-

tion ultérieure à un tissu qui n'aurait pas dû exister. La question de temps, de durée d'injections intervient d'une façon capitale dans ces recherches. La continuité des injections est loin d'avoir été atteinte. Quelques minutes par jour peut-être, pas tous les jours, ne constituent pas une expérience parfaite. Toute proportion gardée, de la durée de vie d'un lapin par rapport à la nôtre, un tel traitement appliqué seulement 104 ou 106 jours sur 9 mois 1/2 ne peut exactement mettre en valeur cette théorie et démontrer sa véracité. Il serait bon de recommencer d'une manière plus soutenue, plus continue et l'on arriverait peut-être à un résultat. Je le ferai d'ailleurs car j'estime impossible, même dans une expérience un peu forcée, comme l'a été la mienne, qu'un cancer se produise du jour au lendemain, mais peut-être au bout de quelques semaines, par ce procédé, mais appliqué continuellement. Je ne rappellerai que le cas de cette femme de 76 ans qui, depuis 17 ans, se faisait des pointes de feu journalières sur le bras, toujours au même endroit, et avait provoqué l'apparition d'un épithélioma. Ceci aussi, bien que fait clinique, est une sorte d'expérience forcée. On ne peut concevoir une cicatrisation sans oxygène, et Hammarsten avait montré qu'il n'y avait dans la lymphe collectée que 0,44 cmc. d'oxygène libre‰, mais qu'au contact de l'air la concentration en O² passait à 6 cmc. ‰, d'où on pouvait conclure que dans une plaie en voie de cicatrisation, la concentration en oxygène était *treize fois* plus forte. C'est ce que cette femme a

fait : quotidiennement, elle a rendu *treize fois* plus forte la concentration en oxygène du point cautérisé, pendant 17 ans !

C'est un fait, il me semble. Il saute aux yeux, mais nous ne cherchons pas à comprendre !

Expérimentalement, on essaie le goudron, qui, comme tout hydrocarbure, est une des substances des plus nécrosantes que je connaisse, et qui, par la cadavérisation cellulaire qu'il entraîne, permet le libre passage de l'oxygène de l'air dans le milieu intérieur ; l'on n'accorde aucune valeur à la cause même, qui est ce libre passage de l'air à travers des cellules mortes, tandis qu'on en donne une infiniment curieuse au goudron qui n'a agi que par ses propriétés caustiques, nécrosantes, dissolvantes des lipoides !

L'application continuelle d'une substance caustique au même endroit provoque un cancer : il n'en est pas la cause, c'est cette concentration *treize fois* plus forte en oxygène dans une plaie en voie de cicatrisation qui est le phénomène fondamental.

On a souvent remarqué que la syphilis linguale se cancérisait : quel meilleur appui donner à cette thèse : voici une lésion de l'épiderme qui laisse les cellules en contact permanent avec l'oxygène de l'air et qui est donc en voie de cicatrisation pendant un temps très long. Toute cause d'ulcération, de lésion durable de l'épiderme provoquera dans un temps plus ou moins éloigné la prolifération cellulaire maligne. Une cicatrisation minime se fait en un jour, au moins, s'il n'y a pas d'infection, mais pendant une journée ces tissus

sont soumis à cette concentration *treize fois* plus forte. Cette plaie répétée tous les jours, voire tous les deux jours, n'a plus le temps de se refermer, elle est toujours soumise à une concentration en oxygène *treize fois* plus forte : elle se cancérise. La clinique nous en donne plusieurs exemples, sachons les comprendre. On demande des faits expérimentaux, sans penser aux difficultés qu'ils présentent, sans penser au matériel grossier que la science moderne nous donne pour des expériences qui nécessitent une continuité dans leur action, sans penser au temps nécessaire pour obtenir un cancer ni au temps que normalement, cliniquement je veux dire, un cancer met à se développer et surtout à s'engendrer.

Expérimentalement, M. Leroux a obtenu des épithélioma en peu de temps, quelques jours, quelques semaines par le goudron, substance qui décape un épiderme, (si ce décapage n'a pas été fait auparavant par le rasoir qui retire une mince couche de cellules épidermiques), et qui, par ses propriétés nécrosantes, en plus de la plaie formée, met directement en contact l'oxygène de l'air avec les cellules sur lesquelles il est appliqué, par l'intermédiaire des cellules mortes. L'essence de térébenthine, également hydrocarbure, est encore plus nécrosante ; relativement, il y a la même différence entre goudron et térébenthine qu'entre tréponème et staphylocoque. Et cette nécrose, cette cause de cadavérisation cellulaire est telle, qu'elle provoque un afflux leucocytaire destiné à l'élimination des cadavres. Mais lorsqu'on se demande si des

recherches expérimentales faites dans de telles conditions se rapprochent de l'état de Nature, qu'elles sont conformes à ce qui doit se passer, il me vient un doute. Le cancer des goudronneurs, des teinturiers et autres professions, est un fait d'observation courante maintenant ; ce sont des gens qui ne prennent pas soin d'eux ; qui n'en ont pas toujours le temps, c'est entendu, et c'est de là que vient le mal : le cancer professionnel. C'est un cancer expérimental, en quelque sorte. Il n'est pas conforme à la nature.

Je ne veux pas dire qu'un cancer d'estomac soit une chose normale, mais il se produit tel qu'il doit se produire : ce n'est pas une expérience forcée.

En réalité, c'est une question de degré, et j'ai tort de dire qu'un cancer professionnel est une expérience forcée : c'est l'hyperoxygénation maxima des cellules, tandis qu'un cancer d'estomac est d'un ou plusieurs degrés en dessous, l'échelon intermédiaire étant les tumeurs bénignes. D'elles, on dit en effet, qu'elles sont susceptibles de « dégénérer », je dirais plutôt de se développer en cancer. Celles qui ne le deviennent pas, c'est parce que l'hyperoxygénation, sans être à une concentration tout à fait normale, est trop minime en réalité pour aboutir à une forme maligne ou qu'elle n'a pu s'y maintenir. L'échelon le plus bas, est la plaie, la plaie banale, la destruction par un moyen quelconque de l'épithélium protecteur. S'il n'est lésé continuellement, il est vain de supposer qu'une tumeur maligne se développera.

Il est indispensable pour qu'un tissu soit cancéreux

qu'il présente des divisions continuelles, mais pour qu'il se divise, il est non moins indispensable qu'il soit soumis à une hyperoxygénation constante.

Il reste à savoir, maintenant, si d'autres gaz ou d'autres corps eussent pu provoquer des divisions cellulaires et plus particulièrement pour l'expérience en question, une néoformation cartilagineuse avec sa transformation en os d'une façon physiologique.

Je ne peux pour ceci, donner des faits rigoureusement contrôlés, je n'en ai pas eu encore le temps et je suis bien obligé de faire des hypothèses. Mais en principe, tout corps incompatible avec la vie d'un tissu qui y serait injecté dans les mêmes proportions et à *fortiori* dans le même laps de temps que je l'ai fait pour l'oxygène, sera considéré par ce tissu comme une substance de déchet et comme telle, éliminé par lui. D'où les diverses phases qui régissent la transformation d'un corps complexe, temps d'autant plus long qu'il sera moins assimilable, moins nutritif, plus hétérogène.

Nous voyons un fait clinique approuver ce que j'avance : les injections d'huile ou de corps analogues accompagnant certains produits médicamenteux, pour ralentir leur élimination ou leur trop rapide action, et l'application de pommades, onguents, baumes, etc... Ces huiles ou ces corps gras sont de diverses natures : l'huile de paraffine, l'huile d'œillette, axonge, pour n'en citer que les plus usuels.

Dans les paraffinomes, nous trouvons deux ordres

de faits : des lésions inflammatoires et des lésions conjonctives, constructives momentanément pendant quelques semaines, quelques années, tendant à circonscrire, à englober le corps étranger pour le mieux éliminer. Les Amibes font de même, lorsqu'elles allongent leurs pseudopodes pour englober quelque particule alimentaire ; celle-ci est vite incluse, oxydée par l'oxygène de l'air, digérée et assimilée ; mais si l'Amibe a capturé un corps quelconque, inoxydable, inutile à sa nutrition, elle le circonscrit dans une vacuole et l'élimine. Cette vacuole est créée pour les besoins de la cause par l'Amibe elle-même.

Dans cette huile injectée, tout ce qui peut s'oxyder et qui est nutritif, est assimilé par les cellules ; pour le reste, c'est l'élimination rapide chez un être inférieur, lente chez les autres, nous le constatons, toujours chez les Amibes où les traces de vacuoles persistent. Chez les uns et chez les autres, c'est un processus sclérosant, même pas de défense, mais purement réactionnel.

A cet état réactionnel, succède l'organisation de ce que l'on convient d'appeler inflammation et qui en réalité n'est qu'un processus d'élimination de déchets. Nous savons tous que dans un abcès chaud, les éléments phagocytaires meurent avec les microbes et sont rejetés à l'extérieur par la peau, lorsque c'est possible, par d'autres voies qu'on ne peut suivre lorsque cette élimination ne se fait pas par ce tissu. De même dans les Paraffinomes nous voyons se constituer un afflux leucocytaire important. Des lym-

phocytes mono ou polynucléaires, des macrophages, des cellules géantes s'organisent petit à petit et simulent parfois des proliférations de toute autre nature qu'inflammatoire. Je ne veux pas dire par là que l'inflammation ne serait pas capable de provoquer le cancer, mais elle ne le provoque que par le fait qu'elle empêche la cicatrisation rapide. Un microbe pyogène en sera incapable à cause de son action trop rapide, un tréponème y parviendra par la chronicité de ses lésions. Ces néoformations, puisqu'on les appelle ainsi, sont bien moins vascularisées, toutes proportions gardées, et par le fait même, insuffisance d'oxydations et de nutrition, qui en découle, il semble bien que ces productions ne dureront pas toujours.

Cliniquement, un sujet à qui l'on a fait très fréquemment des injections intramusculaires d'huile, présente dans l'épaisseur de ses tissus, des masses plus ou moins dures et une vascularisation veineuse superficielle assez importante analogue à la circulation collatérale des cirrhoses du foie ; mais chez qui les trouve-t-on surtout ? Ce sont généralement des sujets de 50 à 60 ans, soignés pour une maladie vénérienne contractée dans leur jeunesse et qui, tous les ans, après le traitement d'attaque, ont eu une ou plusieurs séries d'huile grise, de bismuth en suspension huileuse, de lipiodol, etc...

Chez ces sujets, il est sûrement arrivé un moment où leur organisme ne pouvait plus éliminer ces substances, soit parce que le repos compris entre deux séries était insuffisant, soit parce que leurs poumons,

comme le Professeur Léon Binet l'a observé, ne pouvaient plus suffisamment assurer la lipodièrese.

C'est à ce moment qu'apparaissent les huilomes, c'est lorsque ces corps gras ne peuvent plus être éliminés, et la circulation veineuse collatérale est encore plus tardive : c'est une circulation uniquement destinée à l'élimination de ces déchets qui ne se fait plus que d'une façon de plus en plus lente à mesure que le corps étranger entraîne de moins en moins d'état réactionnel, et non pas une circulation apportant des matériaux nutritifs aptes à une édification cellulaire.

Ces masses plus ou moins dures, plus ou moins grosses (cela dépend de la quantité d'huile injectée), augmentent peu à peu de volume ; la circulation collatérale se développe ; puis elles deviennent fibreuses à la longue, la circulation se ralentit, ne nourrit plus que la fibre scléreuse, et c'est l'évolution définitive, pour les êtres supérieurs, vers l'enkystement. On ne peut logiquement admettre une autre solution.

J'ai pris l'exemple du paraffinome parce qu'il repose sur des faits connus et bien observés cliniquement et anatomo-pathologiquement.

Mais je peux prendre un autre exemple qui nous est fourni par la thèse de Douglas sur la vitesse d'absorption des graisses par la peau : nous y voyons que plus un corps gras est éloigné par son origine ou sa complexité chimique de celle de notre organisme, sa vitesse d'absorption est d'autant moindre. Elle va en croissant du minéral à l'animal. La

paraffine ne sera que peu ou pas absorbée, les huiles végétales le seront un peu, et les graisses animales beaucoup plus et plus vite. Ne peut-on dire, en conséquence, qu'il n'y avait rien d'assimilable dans la paraffine, peu dans l'huile végétale, et beaucoup dans les graisses animales ? En allant plus loin, on a remarqué que certaines albumines étaient plus facilement, donc plus vite, assimilées par notre organisme, c'est ainsi que l'albumine du Cheval, du Porc ou de tout autre animal ne sera assimilée qu'à des degrés divers ; pourquoi ne pas dire alors que les corps que l'on injectera pendant plusieurs mois dans un tissu quelconque, tel que l'oreille d'un Lapin, ne seront conservés et assimilés qu'en proportion de leur potentiel nutritif ou énergétique, pour cet animal ? Il faut bien reconnaître, je le répète, que dans une cellule, tout ne concourt qu'à une chose : la nutrition ; que sans oxydations, celle-ci n'existe pas, et si elle n'existe pas il n'y aura pas de divisions cellulaires. De tous les corps, il n'en est qu'un qui possède à la fois ces pouvoirs de destruction, et de reconstruction, ce pouvoir énergétique par excellence et qui soit par le fait même indispensable à la vie : c'est l'oxygène.

Sa vitesse d'absorption est considérable ; elle est de sept minutes pour 3 cmc. dans un tissu qui ne se laisse pas facilement dissocier, comme le derme, par exemple. On n'observe pas non plus, quelques heures après, de crépitation gazeuse, qui, dans les injections d'air est encore perçue plusieurs jours après. Il ne

reste pas trace pathologiquement, tout au moins au début, d'une injection d'oxygène même répétée quelques jours, même vingt fois par jour.

D'autre part, c'est un corps simple. Il a donc tous les avantages : il n'aura pas besoin de subir un remaniement pour qu'il puisse agir, il représente l'énergie créatrice.

Il y a d'autres recherches à faire : je n'ai atteint dans cette expérience, que le tissu mésenchymateux, il faudrait savoir quelle est l'action de l'oxygène sur les autres tissus, plus particulièrement sur les tissus épithélial et sous-cutané. Ceci n'a été étudié qu'en partie, en Thérapeutique et en Physiologie. En Thérapeutique, on a fait des injections sous-cutanées d'oxygène pendant un certain nombre de jours : 40 environ. Mais elles ont été faites en des points différents, et l'on a eu bien peu d'occasions de faire l'autopsie de sujets pareillement traités. En Physiologie, on a surtout étudié son action générale, peu son action locale, son action continue sur un groupe de cellules dont on changeait ainsi leur milieu. C'est l'étude anatomo-pathologique de l'action continue de l'oxygène qui manque dans la Physiologie. Peu, mais continuellement, c'est ce à quoi il faut parvenir ; nous ne l'atteindrons pas, tant que l'industrie actuelle ne nous en donnera pas les moyens.

CONCLUSIONS

De tout cela il ne faut retenir qu'une chose : des injections quotidiennes répétées d'oxygène faites dans l'oreille d'un lapin pendant près de dix mois, avec des intervalles de repos variables, de plusieurs semaines parfois, y provoquent :

la formation de nodules osseux d'origine cartilagineuse bien constitués, bien organisés avec leurs canaux de Havers et des éléments médullaires typiques ;

une hyperplasie généralisée physiologique de tous les tissus mésenchymateux, conjonctif, vasculaire et cartilagineux ;

enfin des filets nerveux de néoformation,

selon un mode qui n'est ni malin, ni inflammatoire, ni traumatique, mais conforme à la nature. C'est, si l'on peut dire, une culture de tissus normaux *in vitro* faite *in vivo*, avec tous les avantages que comporte cette méthode. C'est une culture de tissus dont on ne change pas, non seulement les relations intercellu-

lares, mais encore intertissulaires, dont on ne change pas à proprement parler le milieu dans lequel ils vivent et dans lequel ils meurent, qu'on brutalise beaucoup moins que lorsqu'on les fait se développer à l'air libre ; je n'ai fait qu'augmenter la concentration d'un élément qui s'y trouve déjà ; je ne l'ai pas forcée, je n'ai pas créé une surpression de plusieurs atmosphères, comme l'a fait Fischer.

On a jusqu'à présent, considéré l'oxygène comme un témoin impartial des réactions cellulaires ; rien n'est plus inexact. On a dit également qu'il les favorisait, c'est encore insuffisant ; on doit dire qu'il en est le facteur indispensable. qu'il en est la cause, que sans lui, il n'y a pas de respiration, pas de nutrition, pas de reproduction, en un mot : pas de croissance.

Nous sommes tellement habitués à le respirer, que nous ne concevons même pas qu'il puisse un jour nous manquer, que nous ne nous demandons même pas quels désordres son absence ou sa trop grande concentration pourra créer, lui qui nous fait vivre. Nous lui attribuons un rôle bien effacé en comparaison de ce qu'il est pour nous.

Non, l'homme a toujours recherché les origines de sa vie, mais il ne s'est jamais demandé ni pourquoi, ni comment il vivait.

Que l'oxygène soit un témoin, je le veux bien, mais je ne l'entends pas de cette façon. Que son action rentre dans le vieil adage : « Rien ne se perd, rien ne se crée », en ce sens que, grâce à lui, les végétaux empruntent aux minéraux ce qu'ils cèderont, une fois

transformé, oxydé, au règne animal et qu'enfin, celui-ci, après sa mort, retournera à l'état de minéral, après de nouvelles oxydations peut-être, le cycle de l'oxygène sera ainsi complet et il n'aura alors été que le témoin de ces merveilleuses transformations, mais un témoin actif. Je nie, par contre, que dans une réaction chimique, un réducteur mis en présence d'oxygène, rende, à la fin de la réaction, la même quantité qu'il en aura absorbée.

Au point de vue cancérisation, c'est-à-dire au point de vue multiplication cellulaire atypique, je n'ai obtenu aucun résultat. La prolifération indéfinie, la constitution d'un noyau en hyperactivité n'est pas tout, il me fallait l'anarchie cellulaire. Je peux considérer les lésions que j'ai produites comme relevant d'un état précancéreux car rien ne me prouve que je ne serais pas arrivé à ce résultat si ces expériences n'avaient pris fin, contre mon gré.

L'intérêt de cette question, c'est le développement, la division cellulaire. Ils ne peuvent se faire que par une hyperoxygénation. Toutes les fonctions qui dérivent de ces deux phénomènes, seul, l'oxygène peut les leur attribuer. Une déficience en oxygène provoquera une vie ralentie, que des microbes et même certains vertébrés supérieurs seront seuls capables de supporter, mais c'est leur mode de vie ; un surcroît d'oxygène provoquera l'hyperactivation de toutes les fonctions vitales, susceptibles d'aboutir à la prolifération maligne.

« Sans oxygène, pas de nutrition, donc pas de divi-

sion possible, pas de formation de tissus nouveaux » ;
voilà la seule relation qui unit ces trois phénomènes,
c'est une relation de cause à effet et une interrélacion.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Dans un sujet aussi neuf, nous ne pouvons donner que des renseignements bibliographiques se rapportant plus ou moins directement au sujet traité, puisque ce genre d'expériences, à notre connaissance, n'a jamais été tenté.

Busy (Dr E.). — Réflexions sur les causes de la prolifération cellulaire en général. Rôle fondamental de l'oxygène. Application au problème de la genèse et de la nature du cancer (Les Néoplasmes, t. V, n° 3, mai-juin 1926, p. 149).

— La concentration en oxygène du milieu, facteur fondamental de l'activation et de la division cellulaire (Les Néoplasmes, t. IX, n° 3, mai-juin 1930, p. 129).

Duclaux. — Chimie Biologique (Encyclopédie chimique de Frémy).

Nageotte. — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Alcan, éditeur, Paris, 1922.

